Bêtabloqueurs

S Witchitz

Résumé. – *Les bêtabloqueurs sont une classe thérapeutique majeure dont les indications s'étendent de plus en plus, en particulier en cardiologie. Utiles dans l'hypertension artérielle, l'angor stable et instable, l'infarctus du myocarde à la phase aiguë généralement en association à d'autres classes thérapeutiques, ils sont indispensables dans le postinfarctus, dans la majorité des insuffisances cardiaques et chez tous les coronariens à haut risque. Leurs effets secondaires, peu fréquents, sont minimisés par le choix des molécules en fonction de leurs caractéristiques pharmacologiques.*

Mots-clés : bêtabloqueurs, hypertension artérielle, insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque.

Introduction

Les bêtabloqueurs sont une des classes thérapeutiques majeures en cardiologie, à la base du traitement de l'insuffisance coronarienne, de l'hypertension artérielle, de certains troubles du rythme cardiaque et récemment de l'insuffisance cardiaque. Ils sont également utilisés dans une série d'indications non cardiovasculaires.

La multiplicité des molécules disponibles *(tableau I)*, combinant de façon variable plusieurs effets pharmacologiques (bêtabloquant, cardiosélectivité, effet sympathomimétique intrinsèque, vasodilatateur) et leurs différences importantes de pharmacocinétique permettent dans une certaine mesure de guider le choix rationnel du produit le mieux adapté à l'effet clinique recherché et à la réduction maximale des effets secondaires.

Propriétés pharmacologiques générales

Les bêtabloqueurs sont des inhibiteurs compétitifs des effets des catécholamines sur les sites récepteurs bêta-adrénergiques.

Ils réduisent l'effet sur le récepteur d'une concentration donnée de l'agoniste (adrénaline, isoprénaline), cette réponse redevenant possible par augmentation de concentration de l'agoniste (inhibition spécifique, compétitive et réversible).

Tous répondent à la formule chimique générale R1-CHOH-CH_2-NH-R2 dans laquelle R1 est un radical aryle ou aryloxyméthyle, substitué ou non, et R2 un groupement isopropyle ou tertiobutyle [9].

Ils possèdent au moins un carbone asymétrique (fonction alcool secondaire) et existent sous forme lévogyre, dextrogyre et racémique. Le pouvoir bêtabloquant est concentré dans la forme lévogyre, mais ce sont les formes racémiques qui sont commercialisées (sauf le L-penbutolol).

L'effet des catécholamines endogènes (adrénaline, noradrénaline) ou exogènes (isoprénaline) s'exerce par interaction avec la membrane cellulaire de l'organe cible.

Tableau I. – Bêtabloqueurs commercialisés en France.

Dénomination commune internationale	Nom de spécialité
Acébutolol	Sectral®, Acébutolol®
Aténolol	Ténormine®, Aténolol, Betatop®
Bétaxolol	Kerlone®
Bisoprolol	Detensiel®, Soprol®, Cardensiel®
Cartéolol	Mikelan®, Cartéol®
Carvédilol	Kredex®
Céliprolol	Célectol®
Esmolol	Brevibloc®
Labétalol	Trandate®
Métoprolol	Seloken®, Lopressor®
Nadolol	Corgard®
Oxprénolol	Trasicor®
Lévo-penbutolol	Betapressine®
Pindolol	Visken®
Propranolol	Avlocardyl®, Hémipralon®
Sotalol	Sotalex®
Tertatolol	Artex®
Timolol	Timacor®, Timoptol®

Ahlquist [2] a proposé, en 1948, une classification fonctionnelle des agonistes adrénergiques selon la réponse physiologique qu'ils induisent. Dans la réponse alpha-adrénergique, c'est l'adrénaline qui est la plus active ; dans la réponse de type bêta c'est l'isoprénaline. Lands [17] a montré en 1967 que la réponse bêta passe par l'intermédiaire de deux types de récepteurs : bêta-1 (stimulation cardiaque), bêta-2 (bronchodilatation, vasodilatation). Les récepteurs bêta-1 ont une affinité identique pour la noradrénaline et l'adrénaline, les récepteurs bêta-2 une affinité pour l'adrénaline plus de 100 fois supérieure à celle de la noradrénaline. Des récepteurs bêta-3 impliqués dans le métabolisme lipidique ont été également individualisés.

Les bêtabloqueurs agissent au niveau de récepteurs membranaires. Ces récepteurs bêta sont des protéines à sept domaines transmembranaires. L'extrémité NH_2 terminale est située à la face externe de la cellule, le COOH terminal est intracellulaire. Ces protéines ont deux sites de glycolysations externes et au moins trois sites de phosphorylations internes.

Serge Witchitz : Professeur des Universités, faculté de médecine du Kremlin-Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94 270 Le Kremlin-Bicêtre, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Witchitz S. Bêtabloqueurs. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Cardiologie, 11-903-A-10, 2001, 8 p.

Les récepteurs bêta sont couplés à l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine stimulatrice dite Gs (et par une protéine inhibitrice Gi à d'autres récepteurs).

L'adénylate cyclase métabolise l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Celle-ci active diverses protéines dont une protéine kinase (PKA) et une bêta-*adrenergic receptor-kinase* ou bêta-ARK. L'AMPc exerce son activité par une phosphorylation du canal calcique lent, avec augmentation de l'entrée calcique lors du potentiel d'action cardiaque, par une phosphorylation du phospholamban qui active la pompe calcium du réticulum sarcoplasmique (qui active également la contractilité), et, par une phosphorylation du bêtarécepteur, qui conduit à une désensibilisation à l'action de l'agoniste et un découplage du récepteur.

Les bêtabloqueurs ont un effet spécifique : seule la stimulation sympathique ou catécholaminique est bloquée. En revanche, la réponse à des agents comme le calcium ou le glucagon est respectée, ce qui a un grand intérêt dans les accidents de dépression de l'inotropisme. Les conséquences cliniques du blocage bêta sont d'autre part d'autant plus importantes que le tonus bêta-adrénergique de base sera élevé (exercice musculaire, stress, hypertonies sympathiques de l'hyperthyroïdie ou de l'insuffisance cardiaque).

La stimulation accrue des bêtarécepteurs conduit à l'internalisation de ceux-ci dans la cellule et à une diminution de la réponse physiologique aux agonistes adrénergiques (*down-regulation*). Celle-ci s'observe dans les états d'hyperadrénergie. À l'inverse, l'administration prolongée de bêtabloqueurs conduit à un accroissement du nombre de bêtarécepteurs à la surface de la membrane cellulaire (*up-regulation*). L'interruption brutale des bêtabloqueurs conduit alors à un phénomène de rebond de l'activité adrénergique, à l'origine du syndrome de sevrage. Le mécanisme d'*up-regulation* apparaît après un délai suffisamment long de blocage, supérieur à 2 mois. Le phénomène de rebond s'atténue puis disparaît en quelques semaines.

Les récepteurs de type bêta-1 sont le support des effets cardiaques des catécholamines (chronotrope positif, inotrope positif, dromotrope positif, bathmotrope positif) et de la sécrétion de rénine. Les effets bêta-2 adrénergiques sont : la relaxation des fibres lisses des vaisseaux, des bronches, de l'utérus, la sécrétion de l'humeur aqueuse au niveau de l'œil, la stimulation de la glycogénolyse musculaire et de la néoglucogenèse hépatique, la stimulation de la sécrétion d'insuline et de glucagon, l'effet sur le tremblement musculaire. La présence de bêta-1 récepteurs bronchiques (quoique peu fonctionnels) justifie la contre-indication de tous les bêtabloqueurs dans l'asthme.

De même, il existe des récepteurs bêta-2 au niveau du cœur. Dans l'insuffisance cardiaque, la *down-regulation* portant sur les récepteurs bêta-1 a pour conséquence l'augmentation relative du nombre de ces bêta-2 récepteurs, dont la proportion passe d'environ 20 % à 40 % environ du total des bêtarécepteurs fonctionnels.

Des récepteurs bêta-3 sont impliqués dans le métabolisme lipidique (diminution de la lipolyse, diminution du taux d'acides gras libres, augmentation du taux des triglycérides).

Classification des bêtabloqueurs *(tableau II)*

Deux propriétés annexes permettent de subdiviser les bêtabloqueurs :

– la capacité de supprimer tous les effets bêta-adrénergiques (bêtabloqueurs dits « non sélectifs », type propranolol) ou seulement les effets de type bêta-1, essentiellement cardiaques (bêtabloqueurs sélectifs, improprement appelés « cardiosélectifs », type aténolol). À l'opposé, propranolol et nadolol sont fortement bêta-2 bloquants ;

– la capacité d'exercer un certain degré d'activité agoniste partielle, bêtastimulante, dite activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), type pindolol. Cet effet s'explique par la parenté structurale entre catécholamines et bêtabloqueurs. Il est strictement proportionnel au nombre de molécules occupant les récepteurs et est donc limité. Le pindolol a une forte ASI, l'acébutolol et le penbutolol une ASI modeste.

Tableau II. – Classification des bêtabloqueurs.

Absence de sélectivité Absence d'ASI	Sélectivité	Effet intrinsèque (ASI)
Propranolol : 1	Aténolol : 3, 4	Pindolol (++)
Sotalol : 3, 4, 5	Métoprolol	Oxprénolol : 1
Timolol	Acébutolol	Cartéolol
Nadolol : 3, 4, 6	Bétaxolol : 4	Acébutolol (±)
Labétalol : 2	Bisoprolol : 4	Penbutolol (±)
Tertatolol : 6	Esmolol	Céliprolol (β2 +)
Carvédilol : 2	Céliprolol : 2, 3, 4	

ASI : activité sympathomimétique intrinsèque ; 1 : effet stabilisant de membrane ; 2 : effet alphabloquant vasodilatateur ; 3 : hydrophilie ; 4 : demi-vie longue ; 5 : effet antiarythmique de classe III ; 6 : augmentation du flux sanguin rénal.

Les autres propriétés annexes ont moins d'importance clinique :

– l'effet « stabilisant de membrane » (ou anesthésique local, dit quinidine-*like*) ne s'exerce pas significativement aux doses utilisées en clinique [9] ;

– certains bêtabloqueurs possèdent également un effet vasodilatateur : le labétalol, le carvédilol, le céliprolol (et le bucindolol, commercialisé aux États-Unis). Labétalol et carvédilol sont également alphabloquants. Le céliprolol est alphabloquant, sélectif et possède un effet bêta-2 stimulant qui en fait un vasodilatateur et un bronchodilatateur partiel ;

– le sotalol a des propriétés antiarythmiques de classe III, type amiodarone, qui le rendent intéressant en rythmologie ;

– tertatolol et nadolol augmentent le flux sanguin rénal ;

– le caractère lipophile ou hydrophile a une grande importance pharmacocinétique. Les produits lipophiles pénètrent la substance cérébrale et exposent davantage aux effets secondaires neuropsychiques ;

– une longue demi-vie d'élimination a un grand intérêt dans l'utilisation clinique (aténolol, sotalol et surtout bétaxolol, bisoprolol, nadolol, céliprolol).

Les bêtabloqueurs présentent donc de grandes différences entre eux. Ils n'ont d'autre part pas tous la même affinité pour les récepteurs à concentration molaire égale, c'est-à-dire pas la même puissance de blocage. Cependant, le titrage en principe actif des formes commercialisées est choisi de manière à les rendre équivalentes sur la base d'une unité de prise.

Pharmacocinétique

LIPOPHILIE OU HYDROPHILIE

Une grande partie des propriétés pharmacocinétiques des bêtabloqueurs est liée à leur caractère lipophile ou hydrophile. C'est le cas notamment de leur voie d'élimination. Les composés lipophiles sont essentiellement éliminés par le foie : propranolol, tertatolol, bisoprolol, bétaxolol. Les composés hydrophiles sont éliminés essentiellement par le rein : aténolol, céliprolol, nadolol, sotalol. Timolol, acébutolol, métoprolol et pindolol ont une élimination relativement équilibrée.

La biodisponibilité des bêtabloqueurs est très variable. Pour les produits hydrosolubles, elle dépend uniquement de la fraction absorbée : 30 % pour le nadolol, 50 % pour l'aténolol, 90 % pour le sotalol. Pour les substances liposolubles, elle dépend surtout du phénomène de premier passage hépatique. Les concentrations sériques des bêtabloqueurs pour lesquels ce phénomène est très marqué (propranolol, à un moindre degré métoprolol) montrent de grandes variations interindividuelles de concentration sérique pour

une même posologie (de 1 à 20 pour le propranolol). Le métabolisme hépatique est stimulé par les inducteurs enzymatiques (barbituriques, phénytoïne, etc) et diminué par la cimétidine qui augmente particulièrement la biodisponibilité du propranolol. Ce processus d'extraction hépatique est saturable aux fortes doses pour lesquelles la biodisponibilité augmente.

ACTIVITÉ DES MÉTABOLITES

Certains des métabolites des bêtabloqueurs liposolubles sont actifs, en particulier ceux du propranolol et de l'acébutolol. Celui-ci, le diacétolol, n'est pas sélectif et sa demi-vie est longue.

FIXATION PROTÉIQUE

La fixation protéique des bêtabloqueurs est variable : nulle pour l'aténolol, de 80 à 90 % pour le propranolol et l'oxprénolol, intermédiaire pour les autres.

Ce sont les composés les plus lipophiles qui pénètrent le mieux les membranes biologiques, notamment la barrière hématoencéphalique. Les effets secondaires neuropsychiques sont liés en grande partie à cette propriété.

Tous les bêtabloqueurs peuvent passer dans le lait maternel.

DEMI-VIE

La demi-vie des bêtabloqueurs est très variable : 2 à 5 heures pour la plupart des composés lipophiles, 6 à 9 heures pour l'aténolol, 15 à 18 heures pour le sotalol et le bétaxolol, 24 heures pour le nadolol et le céliprolol. Cependant l'augmentation des posologies, et bien entendu les formes retard (propranolol, métoprolol) permettent une administration quotidienne unique. L'esmolol a une demi-vie d'utilisation de 15 minutes. Il est utilisé par voie intraveineuse dans le traitement de troubles du rythme paroxystiques et de poussées tensionnelles.

FACTEURS MODIFIANT LA PHARMACOCINÉTIQUE

Ils sont nombreux. L'âge favorise l'accumulation des composés liposolubles. L'hyperthyroïdie favorise l'accélération de leur catabolisme au niveau du foie, l'hypothyroïdie a l'effet inverse. L'insuffisance hépatique ralentit la dégradation des bêtabloqueurs liposolubles, l'insuffisance rénale, l'élimination de ceux qui sont hydrosolubles, l'insuffisance cardiaque celle de tous les produits. Les inducteurs enzymatiques accélèrent la dégradation des bêtabloqueurs métabolisés par le foie, les inhibiteurs enzymatiques de type cimétidine augmentent leurs taux sériques.

En fait, le risque de surdosage est très faible, car l'éventail thérapeutique de ces substances est très large.

Bêtabloqueurs et hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est l'indication la plus fréquente des bêtabloqueurs.

MÉCANISMES D'ACTION

L'effet antihypertenseur a été découvert empiriquement au début de l'utilisation des bêtabloqueurs. Leur mode d'action est encore actuellement inconnu. Plusieurs mécanismes paraissent impliqués et pourraient intervenir parallèlement. C'est le blocage bêta-1 qui est en cause, tous les produits ayant un effet antihypertenseur équivalent. Cependant, une activité légèrement supérieure est observée avec les substances les plus sélectives, qui préservent au mieux la vasodilatation bêta-2 [21].

La réduction du débit cardiaque n'est pas parallèle à l'effet tensionnel, mais pourrait être prépondérante dans les hypertensions artérielles hyperkinétiques à débit élevé du sujet jeune. L'inhibition de la sécrétion de rénine explique l'effet antihypertenseur particulièrement net observé dans les hypertensions artérielles à rénine élevée, mais cet effet existe également lorsque la sécrétion de rénine est basse. Une action s'exerçant au niveau du système nerveux central est possible, mais les bêtabloqueurs hydrosolubles, pénétrant peu le cerveau, sont aussi efficaces que les substances lipophiles. Le blocage des récepteurs bêtaprésynaptiques, inhibant la sécrétion de noradrénaline par le nerf sympathique, a été évoqué, mais ces récepteurs sont de type bêta-2.

Le fait fondamental demeure la baisse des résistances périphériques au cours des traitements prolongés. Celle-ci pourrait être due à une adaptation secondaire des résistances à la baisse du débit cardiaque observée en début de traitement, mécanisme inverse de celui observé aux premiers stades de la maladie.

UTILISATION CLINIQUE

Tous les bêtabloqueurs sont d'efficacité antihypertensive comparable. Cependant, certains composés sélectifs seraient légèrement plus puissants [21], les autres propriétés annexes ne jouant apparemment aucun rôle.

Les bêtabloqueurs n'entraînent pas d'hypotension orthostatique. Ils diminuent particulièrement la montée tensionnelle à l'effort qui est à support sympathique, et sont particulièrement indiqués dans l'hypertension artérielle hypercinétique du sujet jeune. Même pour les composés à demi-vie relativement courte, l'effet antihypertenseur est étalé dans le temps, le profil nycthéméral de la pression artérielle est respecté et la poussée tensionnelle liée au réveil est réduite. Il y a cependant un avantage marginal à utiliser, soit des produits à demi-vie longue, soit des formes à libération prolongée.

Le traitement doit être commencé à doses progressives. En effet, beaucoup de patients sont contrôlés à des posologies faibles ou modérées qu'il est inutile de dépasser. D'autre part, on minimise ainsi les effets de la chute initiale du débit cardiaque, qui dure quelques semaines et s'accompagne parfois de fatigue.

L'effet antihypertenseur des bêtabloqueurs est comparable à celui des autres classes thérapeutiques majeures : diurétiques, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, proposés en première intention [20, 24]. La baisse moyenne de pression artérielle est d'environ 25 mmHg pour la systolique, 15 mmHg pour la diastolique. Deux tiers des patients sont répondeurs, un tiers est normalisé en monothérapie et atteignent l'objectif thérapeutique de 140/85 mmHg.

Bien qu'il n'y ait pas de possibilité de prédire la réponse tensionnelle chez un patient donné, l'efficacité antihypertensive des différentes classes thérapeutiques dépend en partie de l'âge et de la race, correspondant au mécanisme prépondérant de l'hypertension artérielle : plus souvent « rénine-dépendante » chez les sujets jeunes (indication préférentielle des bêtabloqueurs et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion), « volume-dépendante » chez les sujets âgés et de race noire (plus sensibles aux diurétiques et aux inhibiteurs calciques) [20].

Lorsque l'objectif tensionnel n'est pas atteint par les bêtabloqueurs seuls, une association s'impose après quelques semaines, d'abord avec un produit synergique : diurétique, ou dihydropyridine (l'association avec un inhibiteur calcique à effet cardiaque direct étant contre-indiquée) : bithérapie, éventuellement tri- ou quadrithérapie.

CAS PARTICULIERS

■ *Insuffisance rénale*

L'insuffisance rénale n'est pas aggravée par les bêtabloqueurs dont la posologie doit cependant être réduite pour les produits hydrosolubles. Nadolol et tertatolol augmentent modérément le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire, et peuvent être proposés dans l'insuffisance rénale.

Hypertension gravidique

L'hypertension artérielle gravidique définie par des chiffres supérieurs ou égaux à 140 et/ou 90 mmHg est une indication formelle de traitement. La méthyldopa est le traitement de référence. Les bêtabloqueurs sont également utilisables, et il est établi que la prescription d'aténolol, de labétalol et d'oxprénolol est efficace sur le plan tensionnel, sans danger pour la mère et le fœtus, et réduit la fréquence des détresses respiratoires néonatales.

Interruption du traitement

Elle entraîne un certain rebond tensionnel, sans risque significatif si le sujet n'est pas coronarien.

Prévention primaire chez l'hypertendu

L'hypertension artérielle est le facteur causal principal d'accident vasculaire cérébral, et l'un des facteurs de risque majeurs de l'insuffisance coronarienne. Le contrôle de la pression artérielle réduit ces deux risques, en particulier cérébral, comme l'a montré la méta-analyse des essais randomisés publiés avant 1990 [6]. Ces essais ont concerné pour l'essentiel bêtabloqueurs et diurétiques. Ces deux classes thérapeutiques prises globalement ont été comparées aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion et aux inhibiteurs calciques dans l'étude prospective STOP-II [12], avec une efficacité identique en prévention primaire.

L'efficacité respective des bêtabloqueurs et des diurétiques a fait l'objet d'essais comparatifs entre ces classes et parfois avec le placebo : MRC, IPPPSH, HAPPHY, MAPHY, MRC-II. Bien que certains résultats soient l'objet de controverses, cette efficacité est globalement identique sauf chez les sujets âgés où les diurétiques sont supérieurs (MRC-II). Il n'y aurait pas d'effet préventif de l'infarctus du myocarde chez les fumeurs sous propranolol et oxprénolol, alors que cette prévention existerait pour aténolol et métoprolol. Il est possible que cet avantage soit lié au caractère sélectif de ces substances [31].

Un traitement antihypertenseur efficace s'accompagne par ailleurs d'une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche, marqueur indépendant du risque vasculaire. Toutes les classes d'antihypertenseurs sont efficaces sur cette régression, y compris les bêtabloqueurs à l'exclusion, semble-t-il, de ceux qui ont une activité intrinsèque notable.

En fait, la prévention primaire apparaît surtout liée à la qualité du contrôle tensionnel, comme l'a montré l'étude HOT et, dans la pratique, cet objectif nécessite le plus souvent une association thérapeutique qui a les avantages respectifs de chaque classe utilisée.

Angor et insuffisance coronarienne

Les bêtabloqueurs sont le traitement de base de l'angor stable d'effort. En théorie, ils devraient être utilisés dans toutes les manifestations cliniques de l'insuffisance coronarienne.

MÉCANISME D'ACTION

Les bêtabloqueurs diminuent les besoins en oxygène du myocarde en réduisant la fréquence cardiaque, la contractilité et à un moindre degré la pression artérielle. De plus, ils favorisent la redistribution du flux sanguin coronarien des couches sous-épicardiques vers les couches sous-endocardiques moins bien vascularisées. Leur effet sur la vasomotricité coronarienne n'est pas significatif.

L'effet des bêtabloqueurs est particulièrement net à l'effort, qui entraîne une augmentation du tonus sympathique et une abolition du tonus vagal. Dans l'angor d'effort stable, la présence de sténoses coronariennes significatives limite l'apport sanguin avec pour conséquence ischémie et douleur d'effort, survenant pour un niveau donné de consommation d'oxygène. Les bêtabloqueurs augmentent ce seuil ischémique par épargne d'oxygène comme le montrent les épreuves d'effort. Cet effet est particulièrement net chez les sujets spontanément tachycardes et chez les hypertendus.

UTILISATION CLINIQUE DANS L'ANGOR STABLE

Les bêtabloqueurs en sont le traitement de référence [3, 33]. Tous les produits sont efficaces. Les douleurs angineuses disparaissent chez environ le tiers des malades, diminuent notablement chez un autre tiers. L'épreuve d'effort montre une diminution de moitié du sous-décalage du segment ST au pic de l'effort et un doublement du travail provoquant la douleur.

L'effet antiangineux est corrélé à la réduction de la fréquence cardiaque maximale (100 à 110 par minute si la posologie est correcte) et est grossièrement comparable pour différents produits testés [29]. Cependant, une bradycardie plus marquée au repos, obtenue par les composés sans ASI, semble associée à un meilleur résultat clinique.

Il est indispensable d'obtenir un taux sanguin efficace pendant les 24 heures, ce qui nécessite l'utilisation de produits à demi-vie longue, de formes retard, ou la prescription du traitement en deux prises.

La majorité des angors d'effort comporte une composante vasomotrice associée (angors mixtes). Il y a donc intérêt à associer aux bêtabloqueurs soit des vasodilatateurs veineux de type nitré, soit des inhibiteurs calciques (dihydropyridines) qui agissent sur d'autres facteurs de la consommation d'oxygène et surtout permettent une dilatation coronarienne associée.

ANGOR INSTABLE

Mis à part l'angor de Prinzmetal, angor spastique où les bêtabloqueurs sont inefficaces (sans être dangereux), l'angor instable, qui associe sténoses coronariennes fixes, phénomènes vasomoteurs et surtout phénomènes de thrombose incomplète par rupture de plaque, nécessite une polythérapie incluant les bêtabloqueurs. Ceux-ci sont d'efficacité égale ou supérieure à celle des inhibiteurs calciques, comme l'a montré l'étude Hint [13]. Le traitement doit associer aspirine, héparine, bêtabloqueurs pour leur effet cardioprotecteur, dérivés nitrés et anti-GPIIb/IIIa en complément de l'angioplastie souvent nécessaire.

ISCHÉMIE SILENCIEUSE

La physiopathologie, le pronostic et le traitement de l'ischémie silencieuse sont identiques à ceux de l'angor stable. Les bêtabloqueurs y sont donc logiquement indiqués. Ils réduisent effectivement l'ischémie déclenchée par épreuve d'effort, comme le nombre d'épisodes d'ischémie silencieuse enregistrés au Holter. Dans cette indication, le bisoprolol s'est montré significativement supérieur à la nifédipine [32].

Cet effet préventif s'exerce vis-à-vis des épisodes précédés par une augmentation de fréquence cardiaque, qui sont à support sympathique, mais également en dehors de toute accélération rythmique, surtout pour les produits sans ASI. Les vasodilatateurs coronariens (nitrés, inhibiteurs calciques) ont un effet synergique et peuvent logiquement être associés.

PHÉNOMÈNE DE REBOND

Il a été décrit dans l'angor et s'observe à l'arrêt brutal d'un traitement bêtabloquant dans les quelques jours (jusqu'à 20 jours) suivant l'arrêt. Il a été démontré [23] que l'intensité du phénomène est liée étroitement à la sévérité de l'angor.

Il s'explique par une augmentation du nombre et de la sensibilité des récepteurs, dit phénomène d'*up-regulation*, après un traitement prolongé (plus de 2 mois). Le phénomène de rebond peut conduire à l'arrêt cardiaque, aux arythmies sévères, à l'infarctus du myocarde. Il ne s'observerait pas avec les bêtabloqueurs ayant une activité intrinsèque. Il est très réduit par un arrêt progressif et prudent du traitement lorsque celui-ci paraît nécessaire.

Infarctus du myocarde

C'est une des principales indications des bêtabloqueurs.

MÉCANISME D'ACTION

À la phase aiguë de l'infarctus, les bêtabloqueurs ont un double effet protecteur : un effet antiarythmique, les catécholamines favorisant les troubles du rythme précoces, en particulier la fibrillation ventriculaire primaire ; et un effet anti-ischémique, l'abaissement de la consommation d'oxygène dans la zone bordante de la nécrose réduisant la taille de celle-ci. Par ailleurs, la réduction de la tension pariétale peut diminuer le risque de rupture cardiaque.

Après l'infarctus, effets antiarythmique et anti-ischémique s'exercent toujours. L'incidence de survenue de la mort subite ou d'un nouvel infarctus est maximale entre 6 heures du matin et 12 heures et suit la courbe circadienne de sécrétion des catécholamines : le surcroît d'événements coronariens est supprimé chez les patients bêtabloqués. D'autre part, la réduction de la tension pariétale et des à-coups tensionnels pourrait jouer un rôle préventif contre les ruptures de plaque d'athérome, phénomène initiateur majeur de l'angor instable et de l'infarctus.

PHASE AIGUË DE L'INFARCTUS

L'étude ISIS-I [14], menée dans 16 027 infarctus récents (moins de 12 heures) randomisés entre un groupe contrôle et un groupe traité par aténolol intraveineux puis per os pendant 1 semaine, a montré une réduction significative de 15 % de la mortalité à 7 jours dans le groupe traité, dont 37 % à la 24e heure. Cette réduction de mortalité était due principalement à la réduction du nombre de ruptures cardiaques. Ces résultats ont été confirmés par la méta-analyse de plus de 27 000 patients, montrant une réduction de mortalité de 25 % à 2 jours et 13 % à 7 jours. L'effet protecteur porte sur la mortalité, l'arrêt cardiaque non mortel et la récidive d'infarctus.

Le traitement actuel de l'infarctus aigu doit associer, en l'absence de contre-indication, revascularisation myocardique par thrombolyse et/ou angioplastie, aspirine et bêtabloqueurs.

POSTINFARCTUS

Les bêtabloqueurs sont la classe thérapeutique la plus efficace en prévention secondaire de la mortalité et des récidives d'infarctus. Plus de 23 000 patients ont été randomisés contre placebo, le traitement étant commencé dès la phase aiguë, dans la plupart des essais, dans les jours ou les semaines ayant suivi la nécrose. Ces études ont montré à long terme une réduction très significative de la mortalité (22 %) et des récidives (25 %) dans la méta-analyse de Yusuf [34]. L'effet porte plus sur la mort subite (31 %) que sur la mortalité non subite (12 %, réduction non significative). Ces données ont permis de définir l'effet cardioprotecteur.

L'influence du type pharmacologique du bêtabloqueur sur l'effet cardioprotecteur est discutée. La sélectivité ne paraît pas intervenir. En revanche, les produits sans ASI seraient les plus efficaces (réduction significative de mortalité de 30 % contre 10 % pour les produits avec ASI) [34]. Cependant, cette notion est discutée, comme l'illustrent les résultats très favorables de l'essai APSI utilisant l'acébutolol, qui a une ASI modérée.

L'effet cardioprotecteur après infarctus est le plus marqué dans les sous-groupes de patients à haut risque (infarctus antérieurs, étendus, récidivés, ou compliqués à la phase aiguë) [4].

La durée optimale du traitement est mal précisée. Le risque de postinfarctus diminue après la première année et l'indication des bêtabloqueurs pourrait être rediscutée chez les malades à faible risque, ayant une épreuve d'effort négative et une fonction ventriculaire conservée. Cependant, le bénéfice se maintient au moins 3 ans et il semble légitime de poursuivre le traitement indéfiniment. Or, moins de la moitié des patients sont traités correctement, en particulier par crainte injustifiée des effets secondaires : ainsi Gottlieb a démontré l'intérêt particulier des bêtabloqueurs dans les groupes à risque majoré, notamment les patients âgés de plus de 70 ans et ceux ayant la fraction d'éjection la plus basse [10].

Arythmies

Les bêtabloqueurs constituent la classe II des antiarythmiques de Vaughan Williams. Le sotalol appartient également à la classe III.

Ils sont efficaces dans un certain nombre d'arythmies, supraventriculaires et ventriculaires, lorsque les catécholamines sont impliquées dans leur mécanisme de déclenchement (arythmies adrénergiques). Ces effets antiarythmiques portent essentiellement sur le nœud sinusal et le nœud de Tawara. Au niveau ventriculaire, on observe une homogénéisation des périodes réfractaires myocardiques, qui a pour conséquence un effet antifibrillant. Le sotalol entraîne également un allongement de la durée du potentiel d'action et des périodes réfractaires à tous les niveaux du tissu nodal.

Les autres propriétés pharmacologiques annexes, y compris l'effet stabilisant de membrane, ne modifient pas l'effet antiarythmique.

Le mécanisme adrénergique d'une arythmie est reconnu par l'enregistrement Holter (survenue prédominante de l'arythmie pendant la journée) ou par sa reproduction au cours d'une épreuve d'effort.

Les meilleures indications antiarythmiques des bêtabloqueurs sont la tachycardie sinusale essentielle ; les tachycardies de l'hyperthyroïdie ; les crises de tachycardie jonctionnelle ; les arythmies du prolapsus valvulaire mitral, de la cardiomyopathie hypertrophique, la prévention des torsades de pointe du syndrome du QT long congénital (où ils réduisent de façon importante le risque de mort subite) ; les extrasystoles et tachycardies ventriculaires de mécanisme adrénergique. Ils sont utiles en complément de la digitale pour ralentir une fibrillation ou un *flutter* auriculaire après échec de la réduction.

Les bêtabloqueurs sont la classe thérapeutique la plus efficace dans la prévention de la mort subite après infarctus du myocarde. Associés aux antiarythmiques de classe I après infarctus, ils empêchent l'effet proarythmique de ces substances comme l'a montré l'étude CAST [15]. La même interaction favorable est observée lorsqu'ils sont associés à l'amiodarone après infarctus [5].

Le sotalol, du fait de ses propriétés associées d'antiarythmique de classe III, a une efficacité particulière dans la prévention des arythmies ventriculaires graves de toutes étiologies et chez les patients ressuscités d'une mort subite, indications dans lesquelles il s'est montré supérieur aux antiarythmiques de classe I [19]. Le défibrillateur implantable est cependant l'indication théorique de choix chez ces patients.

Cardiomyopathies hypertrophiques

Les bêtabloqueurs restent le traitement de référence des cardiomyopathies hypertrophiques. Qu'il s'agisse de formes obstructives (par hypertrophie septale asymétrique) ou de formes diffuses habituellement non obstructives, les mécanismes physiopathologiques associent à des degrés variables l'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche, la dysfonction diastolique, élément majeur, l'ischémie et les troubles du rythme tels qu'hyperexcitabilité ventriculaire et risque de mort subite. Tous ces facteurs sont aggravés par la stimulation sympathique et réduits par les bêtabloqueurs.

Les symptômes : douleurs angineuses, dyspnée d'effort, syncopes, sont améliorés par le traitement dans 60 à 90 % des cas. Les troubles du rythme enregistrés par Holter diminuent sous bêtabloqueurs. Cependant, l'incidence de la mort subite (2 à 3 % chez l'adulte, 6 % chez l'enfant) ne semble pas réduite, et leur utilité n'est pas établie dans les formes asymptomatiques.

Les effets bénéfiques sont dose-dépendants et nécessitent des posologies élevées (160 à 480 mg/j de propranolol) [7]. Celui-ci est le plus utilisé, bien que tous les produits paraissent d'efficacité comparable. D'autres moyens thérapeutiques sont efficaces : le vérapamil, l'amiodarone (à associer aux bêtabloqueurs), la chirurgie et l'alcoolisation du septum dans les formes obstructives mal tolérées, la stimulation auriculoventriculaire après recherche du meilleur délai auriculoventriculaire, le défibrillateur automatique implantable dans certains cas.

On rapproche de cette indication l'emploi des bêtabloqueurs dans les accès cyanotiques de la tétralogie de Fallot, pour inhiber la contractilité du ventricule droit.

Insuffisance cardiaque

De contre-indication la plus classique des bêtabloqueurs, l'insuffisance cardiaque est devenue l'une de leurs indications cardiologiques majeures.

MÉCANISME D'ACTION

L'insuffisance cardiaque s'accompagne d'une stimulation adrénergique importante et d'une hypersécrétion de catécholamines, responsable d'arythmies graves, d'ischémie, de lésions cellulaires et qui est corrélée à la mortalité. Le blocage des bêtarécepteurs s'oppose à ces effets, améliore le remplissage ventriculaire gauche, la fraction d'éjection et restaure la capacité des bêtarécepteurs à être stimulés [8].

UTILISATION CLINIQUE

L'indication des bêtabloqueurs résulte de plusieurs études de mortalité très favorables concernant des composés ayant des propriétés pharmacologiques différentes. Après les premiers essais cliniques MDC et CIBIS, les études carvédilol [25], CIBIS-II avec le bisoprolol [30] et MERIT-HF avec le métoprolol [22] montrent une réduction de mortalité supérieure à 30 %, portant surtout sur la mort subite, une réduction des hospitalisations, une amélioration fonctionnelle (mais pas de la durée d'effort), de la fraction d'éjection, une réduction des indications de transplantation.

La tolérance du traitement est bonne à condition d'utiliser une posologie initiale très faible et une augmentation des doses très progressive, pendant 6 à 12 semaines. Les meilleurs résultats à long terme s'observent avec une dose bêtabloquante complète qu'il n'est pas toujours possible d'atteindre. Les résultats sont cumulatifs avec ceux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Tous les stades et toutes les étiologies de l'insuffisance cardiaque sont concernés. La meilleure indication porte sur les stades II et III de la New York Heart Association (NYHA). Le traitement est indiqué au stade IV mais pas toujours toléré. Au stade I de dysfonction ventriculaire asymptomatique, les bêtabloqueurs auraient un effet préventif sur l'évolution de la maladie.

Thyréotoxicose

L'hyperthyroïdie comporte une composante sympathique avec augmentation du chronotropisme et de la contractilité myocardique, sans doute accrue par un effet direct des hormones thyroïdiennes sur le myocarde, et une diminution des résistances périphériques. Les bêtabloqueurs contrôlent cette composante sympathique. Ils sont utiles dans le traitement de la maladie de Basedow. Dans les formes sévères, ils doivent être associés au traitement classique en attendant l'effet de l'iode radioactif et de la chirurgie. Dans la crise thyroïdienne aiguë, le propranolol est utilisable en injection intraveineuse.

Chez les hypothyroïdiens qui présentent des signes d'intolérance coronarienne au traitement substitutif, les bêtabloqueurs sont indispensables, surtout en cours d'ascension posologique.

Traitement de l'hypertension portale

Les bêtabloqueurs sont le traitement médical le plus efficace de l'hypertension portale. L'augmentation de la résistance au flux sanguin portal peut être intrahépatique, préhépatique, posthépatique. Les bêtabloqueurs réduisent la pression portale d'environ 30 %, qu'il y ait ou non cirrhose, quel que soit le degré de celle-ci, et sans modifier les débits sanguins rénal et cérébral. Cet effet s'observe davantage avec les produits non sélectifs (le propranolol a été le plus utilisé) qu'avec les sélectifs, par baisse du débit cardiaque, du débit sanguin dans le territoire porte et d'une vasoconstriction splanchnique pour les produits non sélectifs.

Les bêtabloqueurs sont significativement efficaces par rapport au placebo dans la prévention d'une première hémorragie digestive dans les cirrhoses avec varices œsophagiennes [18] comme dans la prévention des récidives hémorragiques. Ces résultats ont été confirmés par la méta-analyse de quatre essais (22 % d'hémorragies contre 37 %). Les résultats observés sont comparables à ceux obtenus par la sclérothérapie, sans différence significative sur la survie, mais avec une bonne tolérance y compris en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou lorsque survient une hémorragie digestive.

Prévention de la migraine

La découverte de l'effet antimigraineux des bêtabloqueurs fut empirique, largement confirmée ensuite par des études contrôlées. Globalement, 60 à 70 % des patients observent une réduction de un tiers à la moitié du nombre de crises, ce qui classe les bêtabloqueurs parmi les antimigraineux les plus efficaces.

Leur mode d'action est inconnu. On invoque surtout l'inhibition d'une hyperactivité adrénergique cérébrale, qui semble être à support bêta-1 [1]. Ils constituent un traitement de fond de la migraine mais peuvent être essayés en traitement d'attaque au tout début de la crise. Leur utilisation doit être très prolongée, l'efficacité semblant augmenter après plusieurs mois. La posologie doit être recherchée très progressivement car la dose efficace est très variable. Le propranolol a été de beaucoup le plus utilisé. L'efficacité a été également démontrée pour le timolol, l'aténolol, le métoprolol et le nadolol. Les produits ayant une ASI (pindolol, acébutolol, oxprénolol) paraissent inefficaces. Les autres propriétés pharmacologiques paraissent sans importance.

Indications neuropsychiques

Le tremblement essentiel, le tremblement familial, le tremblement sénile, sont d'excellentes indications du propranolol qui en diminue l'amplitude, à des posologies de 60 à 240 mg/j. Le mécanisme d'action est le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques musculaires et fusoriaux. Les produits sélectifs semblent moins efficaces, le blocage des récepteurs bêta-2 paraît nécessaire.

Le propranolol est également efficace dans le traitement des algies vasculaires de la face et dans le sevrage alcoolique brutal pour la prévention du delirium tremens.

Tous les bêtabloqueurs sont actifs dans le traitement des manifestations somatiques des états anxieux (palpitations, tachycardie). Ils sont très utiles en prescription occasionnelle dans les situations nécessitant une concentration intellectuelle.

Glaucome à angle ouvert

Le timolol et le cartéolol en collyre sont le traitement de choix. L'existence d'un passage systémique doit les faire utiliser avec la plus grande prudence chez les sujets ayant une contre-indication d'ordre général aux bêtabloqueurs.

Bêtabloqueurs et populations particulières

BÊTABLOQUEURS ET INTERVENTIONS CHIRURGICALES

Les bêtabloqueurs sont très utiles dans la période périopératoire chez tous les patients à risque d'ischémie myocardique. Ils diminuent en effet la fréquence de survenue d'épisodes de tachycardie, d'hypertension artérielle et d'ischémie myocardique fréquemment observés. Les études contrôlées de Mangano et Poldermans [26] menées chez des patients opérés à risque coronarien accru montrent une réduction significative du risque de morbimortalité en période opératoire et postopératoire. Par ailleurs, il faut évidemment s'abstenir de tout arrêt d'un traitement bêtabloquant en cours chez un malade opéré du fait du risque de rebond. En peropératoire, chez un patient non bêtabloqué, l'esmolol intraveineux peut être utilisé pour les poussées tachycardiques et tensionnelles.

SUJETS ÂGÉS

Les sujets âgés ont un risque théorique accru d'utilisation des médicaments cardiovasculaires du fait d'une prévalence plus élevée d'insuffisance cardiaque, de troubles de conduction, d'atteintes des fonctions respiratoire et rénale. Comme toute thérapeutique, les bêtabloqueurs doivent être commencés chez eux à une posologie initiale prudente. À l'inverse, la majoration du risque cardiovasculaire liée à l'âge accroît l'intérêt de l'utilisation des bêtabloqueurs lorsqu'ils sont indiqués. Ainsi Soumerai [27] a montré que la réduction du risque de morbimortalité après infarctus du myocarde est plus marquée chez les patients âgés que chez ceux de moins de 65 ans. Ces données sont confirmées par les registres américains de suivi d'infarctus du myocarde [10].

DIABÉTIQUES

Les diabétiques ont un risque de complications vasculaires, en particulier coronariennes, double de celui de la population non diabétique.

En utilisation prolongée dans l'hypertension artérielle, les bêtabloqueurs favorisent l'incidence de survenue d'un diabète par rapport aux autres antihypertenseurs [11]. Mais, dans le diabète constitué, l'utilisation des bêtabloqueurs est bénéfique : ils réduisent de moitié la mortalité postinfarctus [16]. Dans l'étude UKPDS, l'aténolol est aussi bénéfique que le captopril chez les diabétiques hypertendus. L'utilisation de produits sélectifs est préférable. Dans le diabète insulinodépendant, l'incidence d'hypoglycémie n'est pas majorée mais les signes d'alarme sont réduits : disparition de la tachycardie, mais persistance des sueurs.

INSUFFISANCE RÉNALE

L'insuffisance rénale doit en principe faire préférer les composés lipophiles à élimination hépatique.

Contre-indications

L'insuffisance cardiaque, contre-indication classique, devient une indication majeure des bêtabloqueurs à condition de respecter strictement les règles d'institution du traitement : ne pas traiter une insuffisance cardiaque décompensée avant une équilibration satisfaisante sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques, éventuellement digitaliques et dérivés nitrés. Commencer les bêtabloqueurs à doses très faibles et lentement progressives, sous strict contrôle médical. Le traitement doit être définitivement arrêté lorsqu'il est mal toléré dans ces conditions.

Le bloc auriculoventriculaire de haut degré (2e et 3e degrés) non appareillé est une contre-indication absolue. L'existence d'un PR long nécessite une institution très prudente du traitement.

L'asthme est une contre-indication absolue aux bêtabloqueurs, même cardiosélectifs. Seul le céliprolol, bêta-2 stimulant, peut être utilisé avec prudence dans quelques cas. La bronchopathie obstructive peut être traitée par le céliprolol ou les produits sélectifs. Les composés fortement bêta-2 bloquants (propranolol, nadolol) sont à éviter.

Contre-indications vasculaires : le syndrome de Raynaud est une contre-indication formelle (sauf pour le céliprolol). Il en est de même des poussées aiguës d'artérite des membres inférieurs, où les bêtabloqueurs compromettent la circulation collatérale.

Phéochromocytome : les bêtabloqueurs doivent être évités jusqu'à ce qu'un traitement alphabloquant efficace soit mis en œuvre. Le labétalol peut être utilisé.

Effets secondaires des bêtabloqueurs

Ils sont rares lorsque les contre-indications sont respectées. Leur incidence réelle, très discutée, peut être établie objectivement à partir des grandes études contrôlées contre placebo dans le postinfarctus *(tableau III)* [33]. La fatigue est le principal effet secondaire. Non liée à la bradycardie, elle s'observe dans 5 à 10 % des cas et peut être minimisée par une posologie progressive. L'impuissance sexuelle a été largement surestimée. Moins fréquente que sous diurétique (étude MRC), elle complique moins de 5 % des traitements et a fait arrêter celui-ci dans 0,2 % des cas dans l'étude BHAT (alors que 46 % et 45 % des patients sous propranolol et placebo mentionnaient des troubles sexuels). L'apparition d'anticorps antinucléaires (5 % des cas sous acébutolol) paraît sans incidence clinique.

Les bêtabloqueurs ont des effets globalement défavorables sur le métabolisme lipidique : augmentation franche des triglycérides,

Tableau III. – Pourcentages d'effets secondaires (bêtabloqueurs versus placebo) dans les études postinfarctus.

Effets secondaires	Timolol *n = 1884*		Propranolol *n = 3837*		Sotalol *n = 1456*	
	Bêta-	Placebo	Bêta-	Placebo	Bêta-	Placebo
Dyspnée	9,4	7,5	4,0	3,5	2,5	3,8
BAV-BSA	1,3	1,3	0,8	0,4		
Syncopes	1,1	1,4	0,1	0,1		
Claudication	3,3	2,9				
Syndrome de Raynaud	0,6	0				
Extrémités froides	7,7(1)	0,5	10(1)	7,7	5,5	3,3
Bronchite	1,9(1)	0,7	0,9(1)	0,7	4,4	4,5
Asthénie	4,8(1)	1,1	1,5(1)	1,0		
Dépression	3	3,7	0,4	0,4	2,4	0,5
Impuissance	2,8	1,8	0,2(2)	0	1,3	1,1

(1) : $p < 0,05$; (2) : arrêt du traitement.
BAV : bloc auriculoventriculaire ; BSA : bloc sinoauriculaire.

baisse légère du *high density lipoprotein* (HDL)-cholestérol, taux de cholestérol total et *low density lipoprotein* (LDL) inchangés. Ces modifications sont plus modérées avec les produits cardiosélectifs, absentes pour ceux ayant une ASI, inversées pour le céliprolol. Leur incidence sur le risque vasculaire est incertaine : ainsi les produits non sympathomimétiques paraissent les plus efficaces après infarctus [34], et la réduction du risque de l'hypertension artérielle a été notée avec toutes les molécules testées.

L'intoxication aiguë, volontaire ou accidentelle, est habituellement bien tolérée.

Bêtabloqueurs et qualité de la vie

Le respect de la qualité de la vie est une caractéristique importante de tout traitement, en particulier dans l'hypertension artérielle. Des études comparatives d'index de qualité de la vie montrent des résultats comparables entre bêtabloqueurs et inhibiteurs de l'enzyme de conversion [28]. Dans l'étude Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS), les antihypertenseurs améliorent globalement les indices de qualité de la vie par rapport au placebo, l'acébutolol se montrant un des meilleurs médicaments testés [24].

Références

[1] Ablad B, Dahlof C. Migraine and betablockade: modulation of sympathetic neurotransmission. *Céphalalgie* 1986 ; 6 : 229-233

[2] Ahlquist RP. A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948 ; 153 : 586-600

[3] Battock DJ, Alvarez H, Chidsey CA. Effects of propranolol and isosorbide dinitrate on exercise performance and adrenergic activity in patients with angina pectoris. *Circulation* 1969 ; 39 : 157-169

[4] Betablocker pooling project research group. Subgroup findings from randomized trial in post-infarctus patients. *Eur Heart J* 1988 ; 9 : 8-16

[5] Boutitie F, Boissel JP, Connoly SJ, Camm AJ, Cairns JA, Julian DG et al. Amiodarone interaction with beta-blockers. *Circulation* 1999 ; 99 : 2268-2275

[6] Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease : part 2, short-term reduction in blood pressure: overview of randomized drug trials. *Lancet* 1990 ; 1 : 827-838

[7] Frank MJ, Abdulla AM, Canedo ML, Saylors RE. Long-term medical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1978 ; 42 : 993-1001

[8] Gilbert EM, Port D, Hershberger RE, Bristow MR. Clinical significance of alteration in the β-adrenergic receptor adenylate cyclase complex in heart failure. *Heart Failure* 1989 ; 5 : 91-98

[9] Giudicelli JF, Witchitz S. Les bêta-bloquants. *Sem Hôp Paris* 1983 ; 59 : 2395-2426

[10] Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988 ; 339 : 489-497

[11] Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and anti-hypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 905-912

[12] Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2 Study. *Lancet* 1999 ; 354 : 1751-1756

[13] Hint research group. Early treatment of instable angina in the coronary care in a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of recurrent ischemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986 ; 56 : 400-413

[14] ISIS-I. Collaborative group (First International Study of infarct survival). *Lancet* 1986 ; 2 : 823-827

[15] Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH, Bergstrand R, Huther ML, Beanlands DS et al. Beta-blocker therapy in the cardiac arrythmia suppression trial. *Am J Cardiol* 1994 ; 74 : 674-680

[16] Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990 ; 11 : 43-50

[17] Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown TG. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967 ; 214 : 597-598

[18] Lebrec D, Corbic M, Novel O, Benhamou JP. Propranolol: a medical treatment for portal hypertension ? *Lancet* 1980 ; 2 : 180-182

[19] Mason JW. Comparison of electrophysiologic testing versus Holter monitoring to predict antiarrhythmic drug efficacy for ventricular tachyarrhythmia. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 445-451

[20] Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six anti-hypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 914-921

[21] McAinsh J, Davis JM, Cruickshank JM. Beta 1 selectivity, antihypertensive effect and the frequency of stroke. *Acta Ther* 1992 ; 18 : 373-417

[22] MERIT HF study group. Effects of metoprolol in chronic heart failure. *Lancet* 1999 ; 353 : 2001-2007

[23] Miller RR, Olson HG, Amsterdam EA, Mason DT. The propranolol withdrawal phenomenon. *N Engl J Med* 1975 ; 293 : 416-418

[24] Neaton JD, Grinn RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ et al. Treatment of mild hypertension study (TOMHS): final results. *JAMA* 1993 ; 270 : 713-724

[25] Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1349-1355

[26] Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1789-1794

[27] Soumerai JB, McLaughlin J, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of betablockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997 ; 277 : 115-121

[28] Steiner SS, Friedhoff AJ, Wilson BL, Wecker JR, Santo JP. Antihypertensive therapy and quality of life: a comparison of atenolol, captopril, enalapril and propranolol. *J Hum Hypertens* 1990 ; 4 : 217-225

[29] Thadani U, Sharma B, Meeran MK, Majid PA, Whitaker W, Taylor SH. Comparison of adrenergic beta-receptor antagonists in angina pectoris. *Br Med J* 1973 ; 1 : 138-142

[30] The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II). A randomized trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 9-13

[31] Trap-Jensen J, Carlsen SE, Svendsen TL, Christensen NS. Cardiovascular and adrenergic effect of cigarette smoking during immediate non-selective β-adrenoreceptor blockade in humans. *Eur J Clin Invest* 1979 ; 9 : 181-183

[32] Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS). The TIBBS investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 25 : 231-238

[33] Witchitz S. Les bêtabloquants dans le traitement de première intention de l'angor d'effort. *Presse Méd* 1987 ; 16 : 1473-1477

[34] Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis* 1985 ; 27 : 335-371